

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIR. PROF. ED. FROMMEL

**Le renforcement
de l'effet antiasthmatique de l'aleudrine
(isopropyladrénaline)
par les extraits totaux des alcaloïdes
des solanées vireuses et par
le phénobarbital**

Etude expérimentale

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Betty Zelda Spandau-GREENBERG
de New-York (U.S.A.)

Thèse N° 2526

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIR. PROF. ED. FROMMEL

**Le renforcement
de l'effet antiasthmatique de l'aleudrine
(isopropyladrénaline)
par les extraits totaux des alcaloïdes
des solanées vireuses et par
le phénobarbital**

Etude expérimentale

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Betty Zelda Spandau-GREENBERG
de New-York (U.S.A.)

Thèse N° 2526



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur E. Frommel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 2 décembre 1957.

Le doyen:
Eric MARTIN

Thèse N° 2526

Nous remercions Monsieur le professeur Ed. Frommel de nous avoir autorisé à puiser dans sa documentation expérimentale les expériences qui font la matière de cette thèse.

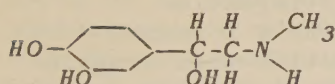
A mon mari

Digitized by the Internet Archive
in 2026

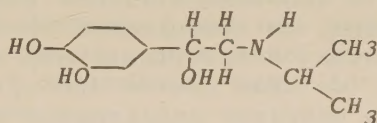
INTRODUCTION

L'Aleudrine * est une modification de l'adrénaline, dans laquelle le chimiste introduit un groupe isopropyl qui modifie l'action pharmacodynamique de l'amine biologique et en fait une médication spécifiquement antiasthmatique puisqu'elle est dix fois plus bronchodilatatrice que l'adrénaline, tout en perdant du même coup sa composante hypertensive (1-3).

ADRÉNALINE



ISOPROPHYLADRÉNALINE (ALEUDRINE, ALUDRINE)



L'effet antiasthmatique est dû en grande partie à l'augmentation de la capacité respiratoire, à l'ouverture des territoires pulmonaires résiduels (4-11) et à l'action sympathicomimétique puissante de cette amine qui rompt le broncho-spasme vagal de mécanisme cholinergique ou histaminique.

Les cliniciens (12-30) reprochent à l'isopropyladrénaline son effet tachycardisant, extrasystolisant et angoreux, quoique les expérimentateurs aient démontré que l'isopropyladrénaline exerce une influence vasodilatatrice sur les coronaires et est incapable, à super-posologie massive, de créer l'extrasystolie chez l'animal (31).

* Synonymes de l'isopropyladrénaline Aludrine (Lilly), Novisodrine (Abbott), Isonurin (Carroll Dunham Smith), Isuprel (Winthrop-Stearns), Isopropylarterenol (N.N.R.)

D'autre part, il semble avéré que cette adrénaline modifiée influence défavorablement le sommeil lorsqu'elle est administrée le soir. Cette constatation cadre bien avec ce que nous savons de tous les dérivés de l'hormone médullo-surrénale dont le point d'impact se déplace de la périphérie aux centres nerveux (32) et des relations qui unissent l'insomnie et la sympathotonie (33).

L'isopropyladrénaline est donc un médicament qui est grevé de phénomènes secondaires désagréables chez certains insomniaques et cardiaques. Il semble que les effets cardiaques, tout au moins, ne soient pas dûs à une action spécifique du médicament mais bien à une modification de cette action conditionnée par une constitution neuro-végétative pré-existante et de nature allergique. (21).

L'effet antivagal de la thérapeutique antiasthmatique est une notion très ancienne de la médication: les alcaloïdes des solanées vireuses (atropine, hyoscyamine) ont précédé l'usage de l'Aleudrine. Ces alcaloïdes gardent encore leurs indications si nous en jugeons par la composition des innombrables prescriptions dont elles sont la base même. Mais il faut bien avouer que ces alcaloïdes n'ont pas en clinique l'effet spectaculaire de l'isopropyladrénaline, ni même celui de l'hormone médullo-surrénalienne, la Cortisone ou l'ACTH excepté.

Il a été démontré ailleurs (34) que l'injection d'hyoscyamine, de scopolamine et d'atropine à l'animal soumis au spray d'acétylcholine, a une action très inégale et surtout de très courte durée, de telle sorte que cette observation confirme entièrement l'opinion des cliniciens qui jugent ces corps comme insuffisants pour le traitement de "pointe" de la crise d'asthme.

Enfin, une des composantes de la pathogénie de l'asthme, quelle que soit sa nature, est celle du psychisme (l'effet de la morphine le prouve (34)) C'est la raison pour laquelle bien des médecins prescrivent encore en plus des alcaloïdes, un *barbiturique*. Mais le barbiturique n'a pas qu'un effet psychique comme le démontrent les expériences animales sur l'asthme cholinergique. Le phénobarbital protège légèrement le cobaye soumis au spray (34).

Nous voyons donc par ce court rappel de la thérapeutique, que le médecin a à sa disposition, trois groupes de corps à points d'impact différents et dont l'effet antivagal peut se prouver expérimentalement.

Il devient de ce fait intéressant de prospecter sur l'animal les multiples combinaisons d'associations en escomptant de ces recherches les bénéfices que comporte toute synergie véritable.

ESSAIS DE SYNERGIE MÉDICAMENTEUSE ANTI-ASTHMATIQUE

EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE

1. Méthodologie.

Nous avons exploré la puissance respective et la durée d'action des trois séries médicamenteuses : isopropyladrénaline, alcaloïdes de solanées et barbiturique, avec la méthode des aérosols à l'acétycholine, selon la technique de Halpern (35). L'animal de choix est le cobaye; sa forte musculature bronchique le prédispose à l'asthme acétycholinique. Le cobaye est tout d'abord étalonné sans médicament, sa sensibilité s'exprime en minutes-secondes, temps qui sépare le début du spray de celui de la chute en anoxémie (bronchospasme). Puis nous administrons à cet animal le médicament et nous nous assurons à nouveau de cette sensibilité. Nous admettons qu'un animal qui ne tombe pas après 5 minutes de spray est insensible, cette insensibilité se marque par le signe ∞ .

2. Résultats de l'expérimentation

Trente séries d'expériences ont été faites, chacune sur des lots de cinq cobayes. Nous n'extrayons de ces séries que celles qui peuvent servir d'exemple-type (4 séries).

ACTION DE 1 mg/kg d'ISOPROPYLADRENALINE PER OS SUR L'ASTHME ACÉTYCHOLINIQUE CHEZ LE COBAYE (DOSE SUBLIMINALE)

POIDS	SEXE	SENSIBILITÉ EN MINUTES ET SECONDES		
		Avant	A 30 min.	A 1 h. 30 min.
790	♀	2 min. 30 sec.	∞	2 min. 22 sec.
790	♀	1 min. 14 sec.	3 min. 14 sec.	3 min. 15 sec.
690	♀	2 min. 06 sec.	∞	4 min. 41 sec.
820	♀	1 min. 48 sec.	∞	2 min. 17 sec.
900	♀	2 min. 30 sec.	∞	2 min. 27 sec.

L'Aleudrine à 1 mg/kg per os insensibilise quatre animaux sur cinq en 30 minutes, mais cette insensibilité n'est que de courte durée (dose subliminale).

ACTION DE 1 mg/kg D'ALEUDRINE ET DE 5 mg/kg DE PHENOBARBITAL PER OS CHEZ LE COBAYE (NOUS DEVONS ELEVER LA DOSE DE PHÉNOBARBITAL A 5 mg/kg COMME POSOLOGIE ACTIVE SUBLIMINALE).

POIDS	SEXE	SENSIBILITÉ EN MINUTES ET SECONDES			
		Avant	A 30 '	A 1 h. 30 '	A 2 h. 30 '
790	♂	2' 30"	∞	3' 46"	∞
790	♂	1' 58"	2' 4"	∞	2' 33"
650	♂	2' 12"	∞	∞	4' 59"
830	♂	1' 17"	∞	3' 19"	2' 20"
1016	♀	2' 04"	∞	∞	5' 0"

Le phénobarbital à la dose de 5 mg/kg per os potentialise faiblement l'action de 1mg/kg d'Aleudrine, surtout dans le temps.

ACTION DU SANALEPSI, CALCULÉE SUR LA BASE DE 2 mg/kg DE PHÉNOBARBITAL, SUR L'ASTHME ACÉTYLCHOLINIQUE CHEZ LE COBAYE.

Nous avons étudié l'action d'une quantité de Sanalepsi (extraits totaux de solanées vireuses et phénobarbital) correspondant à 2 mg/kg de phénobarbital per os, dose inefficace en phénobarbital par elle-même.

L'effet des alcaloïdes purs des solanées vireuses sans ou avec phénobarbital a d'abord été prospecté. Nous avons alors reconnu que l'effet des extraits totaux lui était supérieur, comme GOLD l'a prouvé dans le domaine de la convulsion (36) et du sommeil (37). Cette raison nous fait préférer une préparation à base d'extraits, le Sanalepsi, dont l'étiquette nous donne le pourcentage exact de phénobarbital et des extraits totaux (doses oligodynamiques) des solanées vireusee (Scopolia et Datura).

Le Sanalepsi administré à raison de l'équivalence de 2 mg/kg de phénobarbital n'est donc que d'un effet très modeste et très inconstant comme en témoigne le tableau ci-dessous.

ACTION DU SANALEPSI CALCULÉ A RAISON DE 2 mg/kg de PHÉNOEARBITAL, PER OS

POIDS	SEXE	SENSIBILITE EN MINUTES ET SECONDES					
		Avant		A 1 h 30"		A 2 h 30"	
840	♂	1' 34"	1' 58"	59"	1' 41"	1' 35"	1' 35"
750	♂	1' 33"	1' 15"	4' 35"	∞	3' 20"	3' 20"
800	♂	1' 23"	2' 5"	∞	3' 20"	3' --	3' --
890	♂	1' 46"	2' 27"	3' 50"	4' 43"	4' 25"	4' 25"
790	♂	1' 19"	3' 27"	∞	∞	∞	∞

ACTION DE L'ASSOCIATION DE 1 mg/kg D'ALEUDRINE ET D'UNE
QUANTITE EQUIVALENTE DE SANALEPSI CORRESPONDANT A 2 mg/kg
DE PHÉNOEARBITAL, PER OS (POSOLOGIE INFRALIMINALE)

POIDS	SEXE	SENSIBILITE EN MINUTES ET SECONDES											
		Avant A 30' 1 h 30' 2 h 30' 3 h 30' 4 h 30' 5 h 30' 6 h 30' 7 h 30' 8 h 30' 9 h 30' 24 h											
820	♂	1' 24"	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	2' 14"	∞
700	♂	2' 27"	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
710	♂	1' 50"	∞	4' 4"	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	2' 42"	∞
480	♂	2' 18"	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	3' 33"	∞
580	♂	2' 2"	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞

L'association donc, d'Aleudrine à 1 mg/kg et de Sanalepsi, calculée à raison de 2 mg/kg de phénobarbital renforce considérablement l'action broncholytique de l'amine puisque cette action se fait encore sentir chez deux animaux sur cinq après 24 heures.

3. Discussion et conclusion

Nos expériences nous montrent qu'une faible quantité d'Aleudrine de 1 mg/kg per os n'a qu'un effet broncholytique de courte durée. L'adjonction de 5 mg/kg de phénobarbital per os en prolonge quelque peu l'action. Le Sanalepsi calculé à raison de 2 mg/kg de phénobarbital n'est lui-même que peu actif, comme nous le confirme d'ailleurs la clinique. L'adjonction, par contre, à cette dose presque inefficace de Sanalepsi, de 1 mg/kg per os d'isopropyladrénaline transforme ce médicament en un broncholytique puissant dont la force se manifeste par l'insensibilisation à l'aérosol d'acétylcholine de tous les animaux dont la durée dépasse 9 heures.

Nous pouvons donc constater une vraie synergie médicamenteuse avec tous les avantages qu'elle comporte.

Si le mécanisme de cette synergie se comprend aisément, sa puissance étonne. Nous n'en pouvons trouver d'explication valable.

Même si cette synergie ne se trouve pas si puissante en clinique, l'association de phénobarbital et d'extraits totaux des alcaloïdes des solanées vireuses à l'isopropyladrénaline montrera un heureux effet en ce sens que cette association combattra l'extrasystolie et les phénomènes angoreux que peut déclancher l'Aleudrine seule chez certains cardiaques asthmatiques et qui réagissent anormalement à l'amine broncholytique. L'insomnie dont se plaignent également certains asthmatiques lorsqu'ils sont contraints de prendre l'isopropyladrénaline le soir, trouvera dans l'effet du phénobarbital et des extraits, sa neutralisation banale.

4. Résumé

L'association à l'Aleudrine de phénobarbital et d'extraits totaux des solanées vireuses (Sanalepsi) potentialise fortement l'effet broncholytique de l'animal soumis au spray d'acétylcholine.

L'extrasystolie, les phénomènes angoreux et l'insomnie que provoque parfois l'isopropyladrénaline, trouvent dans cette association un effet antidotal, de telle sorte que l'administration de Sanalepsi et d'Aleudrine unit les avantages d'une vraie synergie à ceux d'une association qui neutralise les effets secondaires indésirables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Konzett H.: Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharmacol (D) 1940, 197, 27.
2. Ibid.: 197, 41
3. Konzett H.: Klin. Wschr. 1940, 19, 1303.
4. Dautrebande L.R., Charlier R., Philippot E., Dumoulin F. et Nogarède Ed.: Arch. int. Pharmacodyn. 1941, 66, 138
5. Ibid.: 66, 337.
6. Ibid.: 66, 379.
7. Ibid.: 1942, 68, 117.
8. Ibid.: 1947, 68, 247.
9. Dautrebande L.R., Charlier R., Philippot E., Dumoulin F. et Nogarède Ed.: Presse Méd. 1942, 41, 566.
10. Dautrebande L., Philippot E. et Stalport J.: Presse Méd. 1942, 54, 769.
11. Wyss F. und Wilbrandt W.: Helv. Med. Acta 1945, 12, 819.
12. Rössler: Wien. Klin. Wschr. 1940, 53, 974.
13. Ibid.: 1941, 54, 239.
14. Stolzenberger F. und Seidel N.: Klin. Wschr. 1940, 19, 1306.
15. Wilhelm L.: Med. Klin. 1941, 37, 576.
16. Bellingier H.: Wien. Klin. Wschr. 1942, 55, 348.
17. Quitschal W.: Dtsch. Med. Wschr. 1942, 68, 942.
18. Voegtli W. et Verzár F.: Schweiz. Med. Wschr. 1945, 75, 457.
19. André M.J.: Brux. Méd. 1946, 26, 1493.
20. Caruger H.M., Trichmann L.E., Maytum C.K. and Koelsche G.A.: J.A.M.A. 1946, 131, 21.
21. Epstein A.: Praxis 1946, 35, 312.
22. Charlier R.: Rev. Belge. Sci. Méd. 1946, 16, 42 et 108
23. Verzár F. und Voegtli W.: Schweiz. Med. Wschr. 1947, 77, 980.
24. Krasno L.R., Grossmann M. and Ivy A.C.: Science 1948, 108, 476.
25. Hunter R.B. and Dunlop D.M.: Lancet 1, 1948, 474.
26. Hamburger H.P., Milliez, et Halpern B.: Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 1946, 69, 600.
27. Herxheimer H.: Lancet 1, 1948, 667.
28. Tiffeneau R. et Beauvallet M.: Presse Méd. 1945, 53, 219.
29. Tiffeneau R. et Beauvallet M.: Bull. Acad. Méd. Paris 1945, 129, 165.
30. Tiffeneau R. et Beauvallet M.: C.R. Soc. Biol. 1944, 138, 226.
31. Cooper B.S.: Etude de l'action de l'Aleudrine sur le bronchospasme du cobaye soumis à l'aérosol d'acetylcholine et de quelques synergies médicamenteuses. Thèse Genève, 1951.

32. Frommel Ed.: De l'Adrénaline à la Pervitine. Glandes endocrines et vitamines. Presses Académiques, Genève 1943.
33. Frommel Ed. et coll.: Helv. Physiol. Acta 1947, 5, 64, 78, 85, et 361.
34. Favre M., Frommel Ed. et Vallette F.: Acta Pharmacol. et Toxicol. 1947, 3, 41.
35. Halpern B.V.: Arch. int. Pharmacodyn. 1943, 68, 339.
36. Gold Ph.: Schweiz. Med. Wschr. 1950, 80, 572.
37. Gold Ph.: travaux de l'Institut de Thérapeutique, Genève, inédit.

